DEPRESSÃO
TRATAMENTO PELA ESTIMULAÇÃO DO NERVO VAGO
Sumário

DEPRESSÃO - TRATAMENTO PELA ESTIMULAÇÃO DO NERVO VAGO ........................................... 5

Método de coleta de evidências: ........................................................................................................ 6

Dúvida Clínica: .................................................................................................................................. 7

Grau de recomendação e força de evidência: ................................................................................... 7

Objetivo: .......................................................................................................................................... 8

Conflito de interesse: .......................................................................................................................... 8

INTRODUÇÃO ...................................................................................................................................... 9

RESULTADOS DAS EVIDÊNCIAS SELECIONADAS ...................................................................... 15

Resultados da meta-análise ................................................................................................................ 15

Escores avaliados nos estudos antes e depois ................................................................................ 17
Elegibilidade dos estudos
Seleção dos estudos
Idioma
Segundo a publicação
Avaliação crítica e força da evidência
Recuperação dos trabalhos
Extração dos resultados
Análise e expressão dos dados
Descrição da evidência
DEPRESSÃO - TRATAMENTO PELA ESTIMULAÇÃO DO NERVO VAGO

Autoria: Sociedade Brasileira de Neurocirurgia - Departamento Neurocirurgia Funcional

Participantes: Cukiert A, Reis AMD e Bernardo WM.

Elaboração final: 31 de janeiro de 2017.
Método de coleta de evidências:

Esta diretriz seguiu padrão de uma revisão sistemática com recuperação de evidências baseada no movimento da Medicina Baseada em Evidências (Evidence-Based Medicine), em que a experiência clínica é integrada com a capacidade de analisar criticamente e aplicar de forma racional a informação científica, melhorando assim a qualidade da assistência médica.

Utilizamos a forma estruturada de formular a pergunta sintetizada pelo acrônimo P.I.C.O., onde o P corresponde ao paciente com depressão maior refratária ao tratamento clínico adequado, I de intervenção com estimulação do nervo vago, C de comparação com pré-estimulação ou “sham” ou outras formas de tratamento, e O de desfecho de nível de depressão medido pelos escores de depressão.

A partir da pergunta estruturada identificamos os descritores que constituíram a base da busca da evidência nas bases de dados Medline (via PubMed), EMBASE, Central (Cochrane), Lilacs (via BVS), busca manual. Assim foram
recuperados 744 estudos, sendo que, destes, 44 tiveram seus resumos revisados e após os critérios de elegibilidade (inclusão e exclusão), 25 trabalhos foram selecionados para responder às dúvidas clínicas (Anexo I).

**Dúvida Clínica:**
A estimulação do nervo vago produz benefício aos pacientes com quadro de depressão maior refratária ao tratamento clínico?

**Grau de recomendação e força de evidência:**
A: Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.
B: Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.
Objetivo:
O objetivo desta avaliação é de, considerando os estudos primários, estimar o benefício e o risco do uso da estimulação do nervo vago no tratamento dos pacientes com depressão maior refratária ao tratamento otimizado clínico.

Conflito de interesse:
Não há nenhum conflito de interesse relacionado a esta revisão a ser declarado por nenhum dos autores.
INTRODUÇÃO


O sistema recebeu aprovação do FDA para uso, associado a medicamentos ou cirurgia, no tratamento adjuvante para adultos e adolescentes com crises convulsivas medicamente refratárias, e para o tratamento adjunto a
longo prazo da depressão crônica de pacientes adultos sem resposta aos tratamentos antidepressivos mais adequados.

O implante do dispositivo é realizado sob anestesia geral em ambiente ambulatorial ou envolvendo curta internação. Os eletrodos estão ligados ao nervo vago à esquerda, que não inerva significativamente o musculo cardíaco (ao contrário do nervo vago direito). Os parâmetros de estimulação são ajustados por programação, e a estimulação pode ser ativada ou desativada por magneto. O dispositivo opera em uma ampla variedade de parâmetros de estimulação: 0,25 a 3,5 mA, 20-30 Hz, 0,25-0,5 msec de pulso, sinal ON por 30-60 segundos e sinal OFF por 5 minutos. As configurações ótimas de estimulação VNS, entretanto, permanecem desconhecidas. Com base no efeito clínico e na tolerabilidade, recomenda-se uma intensidade entre 1.5 e 2.5mA, sendo a amplitude aumentada gradualmente.
O implante pode estar associado a certas complicações. No intraoperatório, raramente ocorre bradicardia e assistolia. O trauma cirúrgico pode resultar em hematoma peritraqueal ou trauma do nervo vago, com disfunção unilateral de corda vocal, alteração de voz, dor, parestesia, tosse e dispneia. Embora raras, arritmias tardias e síncope podem ocorrer após uso prolongado. Para evitar complicações cirúrgicas relacionadas ao implante estão sendo desenvolvidos dois tipos de estimulação do nervo vago não invasivas: transauricular e transcervical.

O benefício da estimulação do nervo vago (invasiva ou não invasiva) e os riscos aos pacientes com depressão maior refratários ao tratamento clínico apropriado prolongado tem sido o alvo principal dos estudos. A principal forma do delineamento das pesquisas é a comparação do nível da depressão antes e
depois do tratamento. Para medir o nível de depressão, associado ou não a ansiedade, tem sido utilizado escores, e os mais frequentes são:

- **Beck's Depression Inventory (BDI):** a pontuação total é calculada encontrando a soma de 21 itens. Pontuação de 1 a 10 = níveis normais; de 11 a 16 = perturbação do humor leve; de 17 a 20 = depressão clínica *borderline*; de 21 a 30 = depressão moderada; de 31 a 40 = depressão grave e > 40 = depressão extrema.

- **Clinical Global Impression (CGI):** o CGI é uma escala de 3 itens que mede a severidade da doença (CGIS), a melhora global ou a mudança (CGIC) e a resposta terapêutica. O CGI é avaliado numa escala de 7 pontos, com a escala de gravidade da doença utilizando uma série de respostas de 1 (normal) a 7 (mais grave). Os escores do CGI-C variam de 1 (muito melhorado) a 7 (muito pior).
• *Hamilton Depression Rating Scale* (HRSD/HDRS/HAMD): escala de 17 a 24 itens. Pontuação varia de acordo com o número de itens: de 0 a 9 = normal; 8 a 18 = depressão leve; 14 a 26 = moderada; 20 a 34 = depressão grave; ≥ 26 = depressão muito grave.

• *Hamilton Anxiety Rating Scale* (HAM-A): esta escala da ansiedade consiste em 14 itens, cada um definido por uma série de sintomas. Cada item é classificado em uma escala de 5 pontos, variando de 0 (não presente) a 4 (grave). A pontuação ≥ 18 = ansiedade leve; ≥ 25 = ansiedade moderada; e ≥ 30 = ansiedade grave.

• *Inventory of Depressive Symptomatology* (IDS): 30 itens para avaliar a gravidade dos sintomas de depressão. Disponível nas versões clínica e de auto avaliação. Pontuação: 0 a 13 (normal); 14 a 25 (depressão leve); 26 a 38 (moderada); 39 a 48 (grave) e 49 a 84 (muito grave).
Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS): inclui 10 itens e utiliza escala de gravidade que varia de 0 a 6, sendo que escores maiores indicam maior número de sintomas depressivos.
RESULTADOS DAS EVIDÊNCIAS SELECIONADAS

Resultados da meta-análise

1.1. Escores avaliados nos ensaios clínicos

ESCORE HAMD (MÉDIA) – Fig. 1
Em 243 pacientes com depressão a estimulação vagal em comparação à estimulação simulada (SHAM) produziu redução média na sintomatologia de 6.0 pontos, medido pelo escore HAMD$^{1-3}(B)$. (Fig. 1)

**ESCORE HAMA (MÉDIA) – Fig. 2**
Em 243 pacientes com depressão a estimulação vagal em comparação à estimulação simulada (SHAM) não apresentou diferença na sintomatologia medida pelo escore HAMA\(^{1-3(B)}\). (Fig. 2)

**Escores avaliados nos estudos antes e depois**
A estimulação vagal em 575 pacientes reduziu o nível de depressão, medido pelo escore HDRS/HAMD, na média em 13.52 pontos (redução de 43% da média pré VNS). (Fig. 3)
A estimulação do nervo vago em 584 pacientes com depressão determina índice de resposta (escoros HRSD/HAMD) de 36% (NNT: 3)\(^{6,10,14,16-18,20}\) (Fig. 4).

**ESCORES HRSD/HAMD (RESPONTA) - Fig. 4**

<table>
<thead>
<tr>
<th>Study or Subgroup</th>
<th>Pré VNS Events</th>
<th>Total</th>
<th>Pós VNS Events</th>
<th>Total</th>
<th>Weight M-H, Fixed, 95% CI</th>
<th>Risk Difference M-H, Fixed, 95% CI</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Bajouj M 2010</td>
<td>74</td>
<td>74</td>
<td>40</td>
<td>74</td>
<td>12.7%</td>
<td>0.46 [0.35, 0.57]</td>
</tr>
<tr>
<td>Christmas D 2013</td>
<td>41</td>
<td>41</td>
<td>27</td>
<td>41</td>
<td>7.0%</td>
<td>0.34 [0.19, 0.49]</td>
</tr>
<tr>
<td>Conway CR 2012</td>
<td>15</td>
<td>15</td>
<td>4</td>
<td>15</td>
<td>2.6%</td>
<td>0.73 [0.50, 0.97]</td>
</tr>
<tr>
<td>Conway CR 2013</td>
<td>13</td>
<td>13</td>
<td>4</td>
<td>13</td>
<td>2.2%</td>
<td>0.69 [0.43, 0.96]</td>
</tr>
<tr>
<td>Cristancho P 2011</td>
<td>15</td>
<td>15</td>
<td>9</td>
<td>15</td>
<td>2.6%</td>
<td>0.40 [0.14, 0.66]</td>
</tr>
<tr>
<td>Marangell LB 2002</td>
<td>30</td>
<td>30</td>
<td>16</td>
<td>30</td>
<td>5.1%</td>
<td>0.47 [0.29, 0.65]</td>
</tr>
<tr>
<td>Rush Aj 2000</td>
<td>30</td>
<td>30</td>
<td>18</td>
<td>30</td>
<td>5.1%</td>
<td>0.40 [0.22, 0.58]</td>
</tr>
<tr>
<td>Rush Aj 2005</td>
<td>205</td>
<td>205</td>
<td>150</td>
<td>205</td>
<td>35.1%</td>
<td>0.27 [0.21, 0.33]</td>
</tr>
<tr>
<td>Sackeim HA 2001</td>
<td>60</td>
<td>60</td>
<td>42</td>
<td>60</td>
<td>10.3%</td>
<td>0.30 [0.18, 0.42]</td>
</tr>
<tr>
<td>Schlaeper TE 2008</td>
<td>74</td>
<td>74</td>
<td>42</td>
<td>74</td>
<td>12.7%</td>
<td>0.43 [0.32, 0.55]</td>
</tr>
<tr>
<td>Tisi G 2014</td>
<td>27</td>
<td>27</td>
<td>21</td>
<td>27</td>
<td>4.6%</td>
<td>0.22 [0.06, 0.39]</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Total (95% CI) 584 584 100.0% 0.36 [0.32, 0.40]

Total events 584 373

Heterogeneity: Chi\(^2\) = 34.33, df = 10 (P = 0.0002); I\(^2\) = 71%

Test for overall effect: Z = 18.11 (P < 0.00001)

**ESCORE MADRS (MÉDIA) - Fig. 5**
Em 474 pacientes com depressão a estimulação vagal produziu redução média na sintomatologia de 12.95 pontos (38,5% do valor pré estimulação), medido pelo escore MADRS. (Fig. 5)
O tratamento de 435 pacientes com depressão refratária ao tratamento clínico convencional utilizando a estimulação do nervo vagal leva a resposta em 43% dos casos, medida pelo escore MADRS, variando de 36 a 50%, sendo necessário então tratar-se 2 pacientes para um benefício$^{10,16,21}(B)$. (Fig. 6)
Em 610 pacientes com depressão a estimulação vagal produziu redução média na sintomatologia de 13.49 pontos (28% do valor pré estimulação), medido pelo escore IDS\textsuperscript{10,12-14,21}(B). (Fig. 7)
O tratamento de 405 pacientes com depressão refratária ao tratamento clínico convencional utilizando a estimulação do nervo vagal leva a resposta em 30% dos casos, medida pelo escore IDS, variando de 27 a 40%, sendo necessário então tratar-se 3 pacientes para um benefício\textsuperscript{10,14}(B). (Fig. 8)
Em 258 pacientes com depressão a estimulação vagal produziu redução média na sintomatologia de 1.67 pontos (32,3% do valor pré estimulação), medido pelo escore CGI-I5,10,15-18(B). (Fig. 9)
Em 87 pacientes com depressão a estimulação vagal produziu redução média na sintomatologia de 13.62 pontos (37,15% do valor pré estimulação), medido pelo escore BDI4,9,17(B). Fig 10

<table>
<thead>
<tr>
<th>Study or Subgroup</th>
<th>PRÉ VNS</th>
<th>PÓS VNS</th>
<th>Mean Difference IV, Random, 95% CI</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Cristancho P 2011</td>
<td>37.8</td>
<td>24.6</td>
<td>13.20 [6.28, 20.12]</td>
</tr>
<tr>
<td>Sackeln HA 2001</td>
<td>34.9</td>
<td>23.3</td>
<td>11.90 [8.48, 15.32]</td>
</tr>
<tr>
<td>Trevizol AP 2016</td>
<td>37.3</td>
<td>16.4</td>
<td>20.90 [11.11, 30.69]</td>
</tr>
<tr>
<td>Total (95% CI)</td>
<td>87</td>
<td>87</td>
<td>13.62 [9.44, 17.79]</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Heterogeneity: Tau² = 4.72, Chi² = 2.90, df = 2 (P = 0.23); I² = 31% 
Test for overall effect: Z = 6.40 (P < 0.00001)
Escores avaliados nos ensaios clínicos randomizados (estudos individuais não meta-analisados)

Em 37 pacientes com depressão maior a estimulação do nervo vago transauricular (taVNS) (n=18) em comparação com a simulação (SHAM) (n=19), demonstrou em 2 semanas ausência de diferença Buzzini, nutricionista diretriz no escore HAMD (média), mas redução significativa de 8.2 pontos no escore BID (média)\(^2\)\(^2\)\(^2\).

Em outro estudo 232 pacientes com depressão maior a estimulação do nervo vago (VNS) (112) em comparação com a simulação (SHAM) (110), demonstrou
em 10 semanas ausência de diferença nos escores HRSD (média e resposta), MADRS (média e resposta), IDS (média) e CGI (resposta). Mas apresentou aumento significativo de resposta de 9,7% (NNT: 10) pelo escore IDS\textsuperscript{23}(B).

**Escores avaliados nos ensaios clínicos (não randomizados) e estudos observacionais**

Em 160 pacientes com depressão maior a estimulação do nervo vago transauricular (taVNS) (n=91) em comparação com a simulação (SHAM) (n=69), demonstrou em 12 semanas, através do escore HAMD, aumento significativo na resposta de 43,2% (NNT: 2)\textsuperscript{2}(B).
Incluindo 10 pacientes com depressão maior a estimulação do nervo vago (VNS) (5) em comparação com a cirurgia (5), demonstrou em 1 ano ausência de diferença nos escores HAMD (média e resposta), MADRS (média e resposta) e BDI (média)\(^{24}(C)\).

Outros autores seguindo por 1 ano 328 pacientes com depressão maior a estimulação do nervo vago transauricular (VNS) (204), em comparação com o tratamento clínico (TAU) (124), através do escore HRSD, aumento significativo na resposta de 14,3% (NNT: 7) e redução média significativa de 2.0 pontos. As medidas obtidas pelo escore IDS demonstraram redução média significativa de 5.1 pontos, mas ausência de diferença na resposta\(^{25}(B)\).
SÍNTESE GLOBAL DA EVIDÊNCIA

Em pacientes em depressão maior com falha terapêutica a estimulação do nervo vago, associada às medicações antidepressivas é opção de tratamento uma vez que:

- Reduz significativamente na média a sintomatologia, pelos escores HRSD/HAMD, HAMA, MADRS, IDS, CGI e BDI (B)

- Aumenta significativamente a resposta ao tratamento, variando o efeito entre 30% e 43% (NNT de 2 a 3), dependendo do escore utilizado (B)

- A estimulação do nervo vago, sobretudo invasiva (implante cervical esquerdo), pode estar associada ao risco de eventos adversos, em frequência variável, como: alteração da voz, dispneia, dor, parestesia, tosse, cefaleia, faringite, hipertonía, cervicalgia, disfagia, reação incisional ou no local do dispositivo, náusea, ansiedade e insônia (C)
Apesar do significativo efeito positivo produzido pela estimulação do nervo vago (VNS) nos pacientes com depressão maior, a magnitude e a precisão desse benefício, bem como de seus efeitos adversos, ainda não foram adequadamente estabelecidas devido ao pequeno número de ensaios clínicos controlados randomizados (ECR) consistentes. No entanto, grande número de ECRs estão em curso estudando a utilização da VNS em diversas situações clínicas incluindo a depressão, o que provavelmente estimará com maior precisão o benefício e o risco da associação da estimulação do nervo vago em pacientes depressivos refratários ao tratamento clínico usual e apropriado.


8. Conway CR, Chibnall JT, Gangwani S, Mintun MA, Price JL, Hershey T, et al. Pretreatment cerebral metabolic activity correlates with antidepressant efficacy of vagus nerve stimulation in treatment-resistant major depression:


24. Christmas D, Matthews K. Neurosurgical Treatments for Patients with Chronic, Treatment-Refractory Depression: A Retrospective, Consecutive, Case Series Comparison of Anterior Capsulotomy, Anterior Cingulotomy


with treatment-resistant depression. Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol 2001; 14: 53-62. PMID: 11234909.

ANEXO I
Pergunta Estruturada

<table>
<thead>
<tr>
<th>P</th>
<th>Depressão maior refratária ao tratamento clínico adequado</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>I</td>
<td>Estimulação do nervo vago (invasiva ou não)</td>
</tr>
<tr>
<td>C</td>
<td>Pré-estimulação ou “sham” ou outras formas de tratamento</td>
</tr>
<tr>
<td>O</td>
<td>Nível de depressão medido pelos escores de depressão</td>
</tr>
</tbody>
</table>
Estratégia de Busca de Evidência
PubMed-Medline

(Depression OR Depressions OR Depressive) AND (Vagus Nerve Stimulation OR Vagus Nerve Stimulations OR Vagal Nerve Stimulation OR Vagal Nerve Stimulations OR Auricular transcutaneous electrical nerve stimulation OR (vagus AND electric stimulation) OR (vagal AND electric stimulation))

1ª RECUPERAÇÃO = 757 estudos

Cochrane, EMBASE, Lilacs

Depression AND Vagus Nerve Stimulation

2ª RECUPERAÇÃO = 02 estudos

Busca manual
Elegibilidade dos estudos

- Componentes do PICO
- Estudos comparativos observacionais (coorte e/ou antes e depois)
- Estudos comparativos experimentais (ensaio clínico)
- Sem limite de período consultado
- Sem limite de idiomas considerados
- Texto completo disponível obrigatório
Seleção dos estudos

Inicialmente selecionados pelo título, sequencialmente pelo resumo, e por fim através de seu texto completo, sendo este último submetido a avaliação crítica e extração dos resultados relativos aos desfechos.

Idioma

Foram incluídos estudos disponíveis na língua portuguesa ou inglesa.
Segundo a publicação

Somente os trabalhos cujos textos completos se encontravam disponíveis foram considerados para avaliação crítica.

Avaliação crítica e força da evidência

A força da evidência dos estudos observacionais e experimentais foi definida levando em consideração o desenho do estudo e os correspondentes riscos de vieses, os resultados da análise (magnitude e precisão), a relevância e a aplicabilidade (Oxford/GRADE)\textsuperscript{26,27}
Recuperação dos trabalhos

Recuperou-se 744 trabalhos. Desses foram selecionados pelo título 93 e depois pelo resumo 44, tendo sido acessado os textos completos destes últimos 1-25, 28-46.

Extração dos resultados

Os resultados obtidos dos estudos incluídos foram relativos às médias e desvios padrão dos escores, antes e depois da estimulação ou com e sem estimulação, e ao número de pacientes que obtiveram resposta com a estimulação em comparação com sem estimulação ou com outra forma de tratamento. Quando os resultados estavam expressos de forma gráfica, estes sempre que possível foram estimados a partir das respectivas figuras.
Análise e expressão dos dados

Sempre que foi possível agregar os resultados segundo o mesmo desfecho de um ou mais estudos foi realizada a meta-análise. A meta-análise foi estratificado por tipo de desenho de estudo. Para a meta-análise utilizou-se o modelo randômico, com cálculo da heterogeneidade expresso pelo I², o teste de variância inversa para as variáveis contínuas e de Mantel-Haenszel para as variáveis categóricas.

Os resultados da meta-análise serão expressos através de “forest plots” em média e desvio padrão das diferenças entre a estimulação e sem estimulação e para a resposta à estimulação em redução ou aumento do risco absoluto com seus respectivos intervalos de confiança de 95%. Serão calculados os NNT (número necessário para tratar) ou NNH (número necessário para dano).

Quando os desfechos dos estudos não puderam ser agrupados utilizou-se das mesmas medidas para expressar os resultados individuais dos mesmos.
Análise e expressão dos dados

Após a análise dos textos completos foram incluídos nesta avaliação 25 estudos¹-²⁵:

- 2 ensaios clínicos randomizados²²,²³
- 3 ensaios clínicos não randomizados¹-³
- 2 estudos coortes observacionais²⁴,²⁵
- 18 estudos antes e depois⁴-²¹

Os principais motivos de exclusão de 19 estudos²⁸-⁴⁶ foram: revisão sistemática, cefaleia crônica, duplicata, associado a ECT, análise post-hoc, correlação topográfica com função, ausência de dados, série de casos, desfechos intermediários, e desfecho cognição.
Para a meta-análise foram utilizados de maneira independente:

- 3 ensaios clínicos não randomizados\textsuperscript{1-3}
- 18 estudos antes e depois\textsuperscript{4-21}

Os desfechos (escores) meta-analisados foram: HAMD/HDRS/HRSD, HAMA, MADRS, CGI, e IDS. O escore BID não pode compor análise agregada.

Os resultados serão expostos seguindo a seguinte sequência:

1\textsuperscript{º} Resultados da \textbf{meta-análise} dos escores avaliados nos ensaios clínicos

2\textsuperscript{º} Resultados da \textbf{meta-análise} dos escores avaliados nos estudos antes e depois

3\textsuperscript{º} Resultados \textbf{individuais} dos ensaios clínicos randomizados

4\textsuperscript{º} Resultados \textbf{individuais} dos ensaios clínicos não randomizados e estudos observacionais
Descrição da evidência

A evidência disponível seguirá alguns princípios de exposição:

- Será pelo desfecho nível ou resposta da depressão variando o escore
- Será por desenho de estudo (ensaio clínico randomizado, ensaio clínico, antes e depois)
- Terá como componentes: o número de pacientes, o tipo de comparação, a magnitude (diferença de média ou NNT), a precisão (desvio padrão e IC95%)

1.1. Síntese Global da Evidência

- A síntese global será elaborada considerando a evidência descrita;
• Terá a sua força estimada (Oxford/GRADE)\textsuperscript{26,27} em 1b e 1c (graus A) ou forte, e em 2a, 2b e 2c (graus B) ou moderada ou fraca ou muito fraca;
• Será considerada a evidência de maior força.